

医学博士中原和郎君及び医学博士福岡文子君の「癌毒素及び

発癌物質に関する研究」に対する授賞審査要旨

ここに癌の生物学的研究の中で、最も重要な命題であるところの「癌—宿主間の相互影響」(Tumor-Host Relationship)」と「発癌の機構」の二つについてなされた価値ある生物学的、医学的貢献についてのべる。

すなわち、癌毒素としてのトキソホルモンの研究と、4-ニトロキノリン-N-オキシドによる発癌実験の成果を記載する。とくにこれら研究の意義と獨創性、また更に新しい研究領域の開発に果された功績についてのべる。

一、癌毒素に関する研究

古くから癌組織から毒性物質が生産され、それが癌疾患に見られる、いわゆる悪液質の原因になると考えられていた。毒性物質は以前にも癌組織より分離されている。しかしながら、担癌生体に見られる全身的障害の原因となるような毒性物質が証明されてはじめて、その毒性物質の意義がある。

(Greensteinらは担癌動物(宿主)の肝カタラーゼ活性の低下を、癌に特異的なしかも常に見られる変化であること を明らかにしたが、中原和郎、福岡文子の両君は一九四八年に世界ではじめて、癌組織より、この肝カタラーゼ活性 低下にあずかっている物質を分離した。そしてこれをトキソホルモンと命名したのである。(文献—一、二)この物質 は外科的に切除された人癌組織より、熱水抽出、エタノールによる分割により得られたもので、五〇—一〇〇mg正常マウスに注射することにより二四時間後にマウスの肝カタラーゼ活性を低下させるものである。正常組織からはこの様

な物質はほとんど得られない。また癌組織壊死部に多いことはなく、組織の崩壊産物とかそれに伴う諸細菌感染によるものではない。この研究成果は直ちに国の内外の研究者の注目するところとなり、米国立癌研究所の Greenfield, Meiser 両博士の追試確認をはじめ、我国においても中川諭教授（北大内科）一門、山村雄一教授（阪大癌研究所長）、佐藤八郎教授（鹿児島大）をはじめとする多くの研究者の研究の礎となつたものである。

中原、福原両君らは、更にこの研究を發展させた。第二報において（文献—三）、種々の蛋白沈澱剤を用いる研究からこのトキソホルモンの本態がペプチドであることを示唆した。当時すでに硫酸銅処理によつて純化をすすめ、5mg注射で正常マウス肝カタラーゼ活性低下をきたす物質を得た。第三報（文献—四）においてはトキソホルモン作用が鉄投与によりかなり防止できることから、トキソホルモンと鉄代謝の関連を先駆的に明らかにした。

第四報（文献—五）においては、肝カタラーゼ活性低下のほかに、担癌動物に広くみとめられる胸腺萎縮がトキソホルモン注射によりおこることを証明し、トキソホルモン作用の新しい一面を明らかにした。第五報（文献—六）では、動物のアミノ酸に関する栄養条件とトキソホルモン産物について報告した。

第六報（文献—七）では、癌組織の中には高分子ペプチドであるトキソホルモンのほかに、透析性の型があることを明らかにしたが、非透析性の型から、ペプシン処理によつて透析性の型のものに転換することに成功した。後者をトキソホルモンの基本型と提案した。

このように担癌生体にみられる肝カタラーゼ活性低下を惹起することのできる物質トキソホルモンの癌組織よりの

分離にはじまり、その精製純化、ペプチドであるということの証明、その作用機作の多面性について重要な知見を集積した。

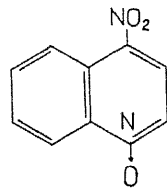
先にも一部のべたが国の内外における担癌生体の代謝異常研究に一つの基礎を与え、新しい道を開いた功績は誠に大きい。

なお現在更にトキソホルモンの研究は国の内外で行われているが、その最近までの成果は中原、福岡両君により米国で発刊される American Lecture Series の中の一つの単行本として（文献一一）と、癌研究の年報 *Advances in Cancer Research* の第五集に二〇余頁をわたる *The Newer Concept of Cancer Toxin*（文献一九）によりまとめられ広く世異にその成果を知られている。なお外国においても Greenstein の *Biochemistry of Cancer*（第二版）一九五四年に詳しく、Bush の *“Introduction of Biochemistry of Cancer Cell”* には特に章をもうけて解説されている。癌研究分野にて最もよく知られているこれらの著書にこのように引用されていることから、このトキソホルモンの研究成果を知るに充分である。

またノーベル化学賞受賞者である Hans von Euler 博士から一九六二年秋、スウェーデン化学会の金メダルをトキソホルモンの研究成果に対して授与されている。トキソホルモンに関して、一九六三年アメリカの Kampschmidt 博士は、これが癌組織中に存在する汚染細菌によるものであるとのべたが、これは全く細菌汚染のない動物の原発性腫瘍からトキソホルモンの分離可能という、中原門下の研究により否定された。

現在まで多くの発癌物質が知られているけれども、その化学構造の多様、複雑性のためにこれら物質による発癌機構究明には困難が横わっている。

中原、福岡両君が癌原性のあることを発見した四一ニトロキノリンN一オキシドは多くの点において従来の癌原性物質に優れている。中原、福岡両君らは、本物質の癌原性に関する最初の発表につづいて、その構造と発癌性の関連を明らかにし、更に本物質と四一メチルコラントレンとの併用実験により発癌の機構について極めて重要な理論である加算理論 (Summation Theory) の確立に貢献した。



リド
キノ
ニトロ
キノ
N一
オキ
シド
(4 NQO)

まず四一ニトロキノリンN一オキシドのマウス皮膚塗布によりこの物質が従来知られている強力発癌物質である三、四一ベンツピレン、四一メチルコラントレンとほぼ同程度の発癌性をもっていることを明らかにした。(文献一一二)

次いで四一ニトロキノリンN一オキシドとその類似体について構造と発癌性の関係について次のことを明らかにした。四一ニトロキノリン又はキノリンN一オキシドには発癌性がなく、四位のニトロとN一オキシドの存在が必要であることが究明された。N一オキシドの存在により四位のニトロ基の反応性が高まりこれが発癌に必要なものと推定した。(文献一一三)

更に、四NQOのプロピレングリコール溶液をマウスの皮下に注射して五回分割注射、総量僅かに〇・五mgで発癌することを明らかにした。(文献一一四)

四NQOはSH一物質と反応し亜硝酸を遊離するが、反応生物である4-Carboxymethylthioquinoline N-Oxide

亜硝酸、或いは血清と処理した四NQOには発癌性がなく、四NQOそれ自体または四NQOがSH物質と反応する前に他の物質に変換して発癌する可能性を示唆した。(文献—一四)

この四NQOの発癌機構の研究は学界の注目を引き、中原一門の研究により、突然変異誘発作用や、細胞核に対する特異的作用、さらに四NQOより還元的に生成される四ヒドロキシアミノキノリンオキシド(四HAQO)による発癌実験をみちびいた。さらに永田親義氏らは四NQOと核酸塩基との間の charge transfer についての研究を發展し量子生物学的に中原君らの研究成果に強い支持を与えるに至った。

更に中原、福岡両君は四NQOあるいは四メチルコラントレンの Submanifestation Dose (それだけではマウス皮膚塗布後十分長期に誘導しても発癌しない量)を与えてから二〇〇日経過してそれぞれに他の発癌物質の Submanifestation Dose を与えると容易に発癌することから、最初の処理により細胞には、発癌にはいたらないが遺伝的に細胞分裂によつても不変に引きつがれる不可逆的変化が生じているという結論を得た。更にその方向の変化が重なり癌化が完成するものである。これは発癌の加算説を立証するものであり、また発癌を突然変異様変化として追求することに對しての根拠を与えた。これは今日、細胞の癌化を分子生物学レベルで解こうという研究への方向づけと道を開いたものである。(文献—一五、一六)

以上の四NQOに関する中原、福岡両君の研究は中原君によりまとめられ、国際的に著名な癌の年報である Progr. exp. Tumor Res. (文献—一七)に四〇頁余にわたり、また最近は中原君により我国のその後の研究成果を Arznei-

mittel Forschung (独ニ) (文献一八) にまとめて紹介されている。

今日、この四NQOの研究は国の内外で高く評価され発癌機構究明に近づく道を開いた功績は誠に大きいものである。

主要な著書及び論文目録

- 1) Nakahara, W., and Fukuoka, F. A toxic cancer tissue constituent as evidenced by its effect on liver catalase activity. *Japan. Med. Jour.*, 1: 271. (1948).
- 2) Nakahara, W., and Fukuoka, F. Toxohormone: A characteristic toxic substance produced by cancer tissue. *Gann*, 40: 45 (1949).
- 3) Nakahara, W., and Fukuoka, F. Purification of toxohormone. A second study on toxohormone, a characteristic toxic substance produced by cancer tissue. *Gann*, 41: 47 (1950).
- 4) Fukuoka, F., and Nakahara, W. Mode of action of toxohormone. A third study on toxohormone, a characteristic toxic substance produced by cancer tissue. *Gann*, 42: 55 (1951).
- 5) Fukuoka, F., and Nakahara, W. Toxohormone and thymus involution in tumor-bearing animals. A fourth study on toxohormone, a characteristic toxic substance produced by cancer tissue. *Gann*, 43: 55 (1952).
- 6) Fukuoka, F., and Nakahara, W. Amino acids and toxohormone synthesis. A fifth study on toxohormone, a characteristic toxic substance produced by cancer tissue. *Gann*, 44: 1 (1953).
- 7) Nakahara, W., and Fukuoka, F. Dialyzable or of toxohormone. A sixth study on toxohormone, a

- characteristic toxic substance produced by cancer tissue. Gann, 45 : 67 (1954).
- 8) Nakahara, W., and Fukuoka, F. Biosynthesis of toxohormone. A seventh study on toxohormone, the characteristic toxic substance produced by cancer tissue. Gann, 45 : 77 (1954).
- 9) Nakahara, W., and Fukuoka, F. The newer concept of cancer toxin. Advances in Cancer Research, Edited by Greenstein and Haddow, 5 : 157, Academic Press, New York and London (1958).
- 10) Nakahara, W. A chemical basis for tumor-host relations. Jour. Natl. Cancer Institute 24 : 77 (1960).
- 11) Nakahara, W., and Fukuoka, F. Chemistry of cancer toxin : Toxohormone. American Lecture Series. Charles Thomas, Publisher, Springfield, Ill., U. S. A.
- 12) Nakahara, W., Fukuoka, F., and Sugimura, T. Carcinogenic action of 4-nitroquinoline N-oxide. Gann, 48 : 129 (1957).
- 13) Nakahara, W., Fukuoka, F., and Sakai, S. The relation between carcinogenicity and chemical structure of certain quinoline derivatives. Gann, 49 : 33 (1958).
- 14) Nakahara, W., and Fukuoka, F. Study of carcinogenic mechanism based on experiments with 4-nitroquinoline N-oxide. Gann, 50 : 1 (1959).
- 15) Nakahara, W., and Fukuoka, F. Summation carcinogener Wirkungen von chemisch verschiedenartigen Carcinogenen. Naturwissenschaften, 47 : 44 (1960).
- 16) Nakahara, W., and Fukuoka, F. Summation of carcinogenic effects of chemically unrelated carcinogens, 4-nitroquinoline N-oxide and 20-methylcholanthrene. Gann, 51 : 125 (1960).

- 17) Nakahara, W. Critique of carcinogenic mechanism. *Progress Exper. Tumor Research*, Edited by Homburger, vol. 2 : 158 published by Karger, Basel and New York (1961).
- 18) Nakahara, W., Newer Studies on the Carcinogenic Action of Quinoline N-oxide Derivatives, *Arzneimittel Forschung*, 14 : 842 (1964).